Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

Eine Studie zur therapeutischen Wirkung von Maprotilin bei der Depression

Beziehungen zwischen biochemischen, pharmakokinetischen und psychopathologischen Daten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Georgios Golfinopoulos
aus Patras / Griechenland

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0053

Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

Eine Studie zur therapeutischen Wirkung von Maprotilin bei der Depression

Beziehungen zwischen biochemischen, pharmakokinetischen und psychopathologischen Daten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Georgios Golfinopoulos
aus Patras / Griechenland

1985

Dekan:	Professor Dr. H. D. Waller
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Heimann
2. Berichterstatter:	Professor Dr. P. Bieck

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

EINLEITUNG

In der biologisch orientierten Depressionsforschung wurden in den letzten drei Jahrzehnten Untersuchungen durchgeführt, in deren Folge eine Reihe biochemisch fundierter Hypothesen zur Pathophysiologie der Depression aufgestellt wurden. Schon 1954 wurde von FREIS (1954) beobachtet, dass bei manchen Patienten nach länger dauernder Reserpingabe im Rahmen einer antihypertensiven Therapie Depressionen auftraten. Experimentelle Untersuchungen an Tieren zeigten, dass die biogenen Amine wie in der Peripherie auch im ZNS eine Transmitterfunktion haben und das Reserpin sowohl in der Peripherie als auch im ZNS die intraneuronalen Speicher sämtlicher biogener Amine entleert. Weiter war bekannt, dass die antidepressiv wirksamen Monoaminooxydasehemmer (MAOH) die Konzentration der biogenen Amine erhöhen und dass bei Versuchstieren durch die MAOH die Reserpinsedation aufgehoben werden kann.

Aufgrund dieser Beobachtung wurde vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen Stoffwechselveränderungen der biogenen Amine und der depressiven Erkrankung bestehen könnte. Es wurde weiterhin festgestellt, dass Gaben von Dihydroxyphenylalanin (DOPA) den Effekten des Reserpin bei Mensch und Tier entgegenwirken kann, während dies mit der Serotonin-Vorstufe 5-Hydroxytryptophan nicht möglich ist. Man nahm deshalb an, dass bei den Reserpin-Effekten der Katecholaminverminderung die grössere Bedeutung zukommt.

Schildkraut hat 1965 die Katecholaminhypothese der depressiven Erkrankung formuliert. Er postulierte, dass die Depression mit einem

relativen Katecholaminmangel einhergeht, während maniforme Zustände mit einer Vermehrung oder vermehrten Verfügbarkeit von Katecholamin am Rezeptor verbunden sind.

Die pharmakologische Wirkung der trizyklischen Antidepressiva ist u.a. von CARLSSON (1969) aufgeklärt worden. Substanzen vom Typ des Imipramins hemmen den aktiven Rücktransport der Amine in die Nervenzelle. Dadurch wird der Abbau durch das vorwiegend intraneuronal vorhandene Enzym Monoaminoxydase vermindert. Am postsynaptischen Rezeptor steht mehr Überträgersubstanz zur Verfügung.

Desmethylimipramin hemmt vor allem den Noradrenalinrücktransport. Vom tetrazyklischen Antidepressivum Maprotilin ist ebenfalls bekannt, dass es den Rücktransport von Noradrenalin in die Nervenzellen hemmt. MAAS et al. (1972) vermuten, dass es sowohl Depressionen mit einem Defekt im Noradrenalinstoffwechsel als auch solche mit einer Störung im Serotoninstoffwechsel gibt und dass das Ansprechen auf die diversen Antidepressiva, die zum Teil mehr oder weniger die Noradrenalin-Rückaufnahme bzw. Serotonin-Rückaufnahme hemmen, hierdurch erklärt werden kann.

Die Befunde von van RAAG (1972 und 1977) lassen vermuten, dass es tatsächlich eine Untergruppe depressiver Patienten gibt, bei denen eine Veränderung im Serotonin-Stoffwechsel vorliegt.

Nach Gabe von Probenecid, das den Übertritt von sauren Substanzen aus dem Liquor in die Blutbahn hemmt, findet sich bei diesen Patienten eine verminderte Akkumulation der 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor, was als Hinweis auf einen verminderten Serotonin-Stoffwechsel gewertet wird. Diese Patienten

zeigten in weiteren Studien ein besonders gutes Ansprechen auf trizyklische Antidepressiva, die selektiv die Serotonin-Rückaufnahme hemmen bzw. auf die Gabe der Serotonin-Vorstufe 5-Hydroxy-Tryptophan.

3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG) stellt nach Untersuchungen von MAAS (1979) den Hauptmetaboliten des zentralen Noradrenalinstoffwechsels dar und ist im Urin nachweisbar.

EBERT hat 1972 die MHPG-Ausscheidung bei 6 depressiven Patienten (die als primär affektiv gestört diagnostiziert waren, FEIGHNER 1972) gemessen und die Ausscheidung von 3 sogenannten Kontrolltagen (normaler Stationsablauf) mit einem Tag verglichen, an dem die Patienten für 8-12 Stunden zu physischer Aktivität angehalten wurden. Es zeigte sich während der Aktivitätstage ein deutlicher Anstieg der MHPG-Ausscheidung, teilweise bis auf das Doppelte.

Andererseits berichtete GOODE (1973) über Untersuchungen an 5 Gesunden, die an 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils für 2 Stunden isometrische und isotonische Übungen durchführten. Die Urinausscheidung von Noradrenalin war nach den Übungen bis auf das Zehnfache vermehrt, während sich für die MHPG-Ausscheidung oder Metanephrin-Ausscheidung weder während der 2-stündigen Übungsperiode, noch in der 2-Stunden-Periode danach ein Anstieg feststellen liess. Dieser Befund spricht dafür, dass die bei Depressiven oder Manikern festgestellten Veränderungen in der MHPG-Ausscheidung nicht lediglich Folge veränderter motorischer Aktivität sein dürften. MAAS berichtet 1974 über Untersuchungen an depressiven Patienten, die aufgrund des klinischen Befundes eindeutig als agitiert oder gehemmt eingestuft werden konnten. Es fand sich

bei beiden Gruppen eine deutliche Erniedrigung der MHPG-Ausscheidung gegenüber den Kontrollgruppen, jedoch keine Differenzen untereinander. Auch diese Befunde sprechen dagegen, dass die MHPG-Ausscheidung im Urin wesentlich durch Änderung des motorischen Verhaltens bestimmt ist. MAAS findet keine Abhängigkeit der MHPG-Ausscheidung vom Alter, Rauchen, Menge des 24-Stunden-Urins, Gewicht, Grösse, Körperoberfläche oder von der Kreatinin-Ausscheidung. Nach MAAS (1979) stammen ca. 60 % des im Urin gefundenen MHPG aus dem zentralen Stoffwechsel. Es gibt eine Reihe von klinischen Untersuchungen, in denen der Frage nachgegangen wird, ob Patienten, die eine verminderte oder vermehrte MHPG-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin zeigen, aus der auf eine Veränderung im zentralen Noradrenalinstoffwechsel geschlossen wird, sich in ihrem Ansprechen auf trizyklische Antidepressiva unterschiedlich verhalten, je nachdem, ob die Antidepressiva mehr auf die Serotonin- oder mehr auf die Noradrenalin-Rückaufnahme wirken. MAAS (1972) konnte in zwei separaten Studien nachweisen, dass Patienten mit niedriger MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung besser auf Imipramin oder Desmethylimipramin ansprechen als die mit hoher MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung. BECKMANN und GOODWIN (1975) konnten diese Befunde replizieren; sie verwendeten Imipramin bei unipolar depressiven Patienten.

Ähnliche Untersuchungen wurden bei der Gabe von Amitriptylin vorgenommen. Amitriptylin hemmt bevorzugt die Serotonin-Rückaufnahme. Invivo entsteht aus Amitriptylin durch Demethylierung das Nortriptylin, eine ebenfalls antidepressiv wirksame Verbindung, die bevorzugt auf die Noradrenalin-Rückaufnahme wirkt (MØLLER-NIELSON 1980).

Dennoch konnten SCHILDKRAUT (1974) und BECKMANN und GOODWIN (1975) zeigen, dass Patienten mit niedriger MHPG-Ausscheidung, d.h. also mit einer vermuteten Störung im zentralen Noradrenalinstoffwechsel, auf Amitriptylin nicht gut ansprechen. MODAI et al. (1979) konnten zeigen, dass die bipolar depressiven Patienten, die sie als Therapieresponder definierten, sich bezüglich ihrer MHPG-Ausscheidung vor dem Beginn der Behandlung signifikant unterschieden. Eine korrelative Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung und Besserung lässt sich aus ihren Daten jedoch nicht feststellen.

HOLLISTER et al. (1980) fanden ein besseres therapeutisches Ansprechen auf Nortriptylin bei einer Gruppe depressiver Patienten mit besonders niedriger MHPG-Ausscheidung im Gegensatz zu den Erfolgen der Nortriptylin-Behandlung bei einer Gruppe mit besonders hoher MHPG-Ausscheidung.

Schliesslich konnten COBBIN et al.(1979) zeigen, dass die Erfolgsrate bei der medikamentösen Behandlung ambulanter Patienten allgemein angehoben werden kann, wenn man sich bei der Auswahl des Präparates nach der MHPG-Ausscheidung richtet, das heisst, wenn man entsprechend der MHPG-Ausscheidung ein Präparat, das mehr den Noradrenalin- oder mehr den Serotonin-Stoffwechsel beeinflusst, wählt. Diese Studie ist allerdings zum Teil unkontrolliert. Die erwähnten Arbeiten unterstützen die Noradrenalin-Serotonin-Theorie der Depression, sie sind aber nicht unwidersprochen geblieben. COPPEN et al. (1979) fanden keine Korrelation zwischen der MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung und der Wirksamkeit einer Amitriptylinbehandlung bei 12 Patienten. Auch SPIKER et al. (1980) fanden keine signifikante Korrelation zwi-

schen der MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung und dem therapeutischen Ansprechen auf eine 25 Tage dauernde Amitriptylin-Behandlung bei 18 depressiven Patienten. Soweit uns bekannt ist, ist diese Studie die einzige Untersuchung, in der neben der MHPG-Ausscheidung auch Plasmaspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin bestimmt wurden. SPIKER et al. finden keine Beziehung zwischen dem Amitriptylin-Plasmaspiegel nach 25 Tagen Behandlung und der klinischen Besserung der Patienten mit normaler und hoher MHPG-Ausscheidung. GAERTNER et al. (1982) fanden eine signifikante Beziehung zwischen der MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung und dem Erfolg einer 4-wöchigen Behandlung mit 150 mg Amitriptylin. Therapieresponder hatten höhere MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung als Nonresponder. Entsprechend zeigten die Patienten mit hoher MHPG-Ausscheidung (Medianteilung) signifikant mehr Besserung als die mit niedriger MHPG-Ausscheidung. Die Untergruppen bezüglich niedriger und hoher MHPG-Ausscheidung unterschieden sich nicht signifikant bezüglich ihrer Plasmaspiegel von Amitriptylin, Nortriptylin oder Amitriptylin plus Nortriptylin.

Was die Beziehung zwischen Plasmaspiegel von Antidepressiva und therapeutischem Effekt betrifft, wurden in den letzten Jahren viele Untersuchungen mit dem Ziel, die medikamentöse Therapie bei depressiven Patienten zu optimieren, durchgeführt.

Es ist bekannt, dass die Gabe gleicher Dosen trizyklischer Psychopharmaka bei verschiedenen Patienten zu höchst unterschiedlichen Plasmaspiegeln führt. Die Konzentrationen unterscheiden sich um den Faktor 5 (KRAGH-SØRENSEN et al. 1973) bzw. sogar 50 (GRAM 1977), so dass es nahe liegt, den therapeutischen Effekt mit der

Plasmakonzentration und nicht mit der verabreichten Dosis in Beziehung zu setzen.

Da der therapeutische Effekt einer antidepressiven Behandlung oft verzögert eintritt (nach 1 Woche bis 14 Tagen), wäre es für den Patienten von grossem Vorteil, wenn ein Messwert, den man früh im Verlauf der Therapie erhalten kann, einen Hinweis gäbe, ob die Dosierung des Psychopharmakons optimal ist.

KRAGH-SØRENSEN et al.(1976)untersuchten die prophylaktische Wirkung von Nortriptylin bei unipolar depressiven Patienten. Sie definierten einen therapeutischen Bereich für Plasmakonzentrationen zwischen 50 und 100 ng pro ml. Die Ergebnisse beweisen eindrucksvoll den therapeutischen Wert von Plasmabestimmungen. Rezidive während der Behandlung über Monate bzw. Jahre zeigten eine Beziehung zu therapeutisch ungenügenden Plasmakonzentrationen des Antidepressivums. GLASSMAN et al. (1977) untersuchten 60 Patienten (18 Männer und 42 Frauen) mit bipolaren und unipolaren Depressionen. Sie behandelten die Patienten über einen Zeitraum von 28 Tagen mit 215 mg Imipramin pro Tag. Es zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen therapeutischem Effekt und Plasmakonzentrationen von Imipramin und Desipramin. Die Relation war bei Männern klarer als bei Frauen.

ROBINSON et al. (1979) behandelten 49 depressive Patienten mit Amitriptylin (150 mg pro Tag) über 6 Wochen. Die Amitriptylin- und Nortriptylin-Plasmakonzentrationen erreichten nach 2 Wochen ein Gleichgewicht (steady state). Vergleichswerte zwischen 2., 4. und 6. Woche zeigten keine grossen Schwankungen mehr. Die Mittelwerte änderten

sich um max. 7 %. Die Autoren fanden keine signifikante Beziehung zwischen Amitriptylin - und Nortriptylin-Plasmakonzentration und therapeutischem Effekt.

In der vorliegenden Arbeit wird nun der Frage nachgegangen, ob eine Beziehung zwischen der MHPG-Ausscheidung im Urin und dem Behandlungserfolg nach einer Therapie mit Maprotilin besteht. Es ist die Hypothese zu prüfen, ob Patienten mit niedriger MHPG-Ausscheidung besser auf dieses Medikament, das relativ spezifisch die Noradrenalin-Rückaufnahme hemmt, ansprechen. Zweitens ist zu fragen, ob eine Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen des Maprotilins und dem therapeutischen Effekt besteht.

M E T H O D I K

Statistik

Die Gruppierung der Patienten nach Personen mit hoher und niedriger MHPG-Ausscheidung wurde durch einfache Medianteilung vorgenommen, da für die MHPG-Ausscheidung keine Normwerte vorliegen. Zur Charakterisierung der Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung und Erfolg der antidepressiven Behandlung wurden, entsprechend dem Skalenniveau der Hamilton-Punktwerte, Rangkorrelationen gerechnet (BORTZ 1977). Bei der Gruppierung der Patienten in mehr oder weniger gebesserte wurde ebenfalls eine Medianteilung betreffend die Hamilton-Scores am Tag 28, d.h. bei Abschluss der Studie durchgeführt. Eine andere Definitionsmöglichkeit ergibt sich durch die Annahme eines Grenzwertes von 6 Punkten bei Abschluss der Behandlung. Patienten, die diesen Punktwert erreichen oder darunter liegen werden als gebessert bezeichnet, Patienten deren Punktwert darüber liegt als nicht oder nicht ausreichend gebessert. Diese Grenz-

ziehungen sind im wesentlichen willkürlich und begründen sich vorwiegend dadurch, dass die überwiegenden Zahlen der Autoren die mit dieser Skala arbeiten, diese Masse verwendet haben und sich somit der Vorteil einer Vergleichbarkeit mit anderen Studien ergibt.

Mit Variations-Koeffizient wird die Standardabweichung bei mehrfacher Analyse der gleichen Probe zu verschiedenen Zeitpunkten als Prozent vom Mittelwert bezeichnet.

Bestimmung des MHPG im Urin

Wir haben für unsere Untersuchungen die von DEKIRMENJIAN und MAAS (1970) angegebene Methode modifiziert (GAERTNER et al., 1980). Die Verwendung des 4-Methoxy-3-Hydroxyphenylglycol als interner Standard erlaubt eine Routine-Anwendung der gaschromatographischen Methode bei einer sehr guten Reproduzierbarkeit. Durch die Verwendung eines internen Standards, dessen Verhalten unter den verschiedenen Bedingungen der Aufbereitung sehr gut mit den zu messenden Verbindungen übereinstimmt, konnten die Probleme, die sich durch wechselnde Ausbeute bei der Extraktion und bei der Derivatisierungsreaktion bzw. durch die Instabilität des Derivates ergeben hatten, weitgehend gelöst werden. Der Variations-Koeffizient liegt bei 2 %.

Die routinemäßig durchgeführten Doppelbestimmungen zeigen eine sehr hohe Korrelation miteinander (r = o.99 bei 197 Doppelbestimmungen). Gemessen wurde die Ausscheidung von MHPG im 24-Stunden-Urin. Da bei psychisch Kranken - und auch sonst in der Medizin - die korrekte 24-Stunden-Urinsammlung oft mit Schwierigkeiten verbunden ist, wurde

zur groben Kontrolle auf Vollständigkeit auch die Kreatinin-Menge pro 24 Stunden in jedem Urin bestimmt. Für die Berechnungen wurde auch der Quotient MHPG pro Kreatinin verwendet.

Bestimmung von Maprotilin im Plasma

Prinzip der Methode:

Die Bestimmungsmethode wurde im Toxikologischen Institut der Universität Tübingen entwickelt, wo auch die Analysen durchgeführt wurden. Maprotilin wird aus der Plasmaprobe extrahiert, in ein fluoreszierendes Derivat übergeführt und dieses nach dünnschicht-chromatographischer Vorreinigung durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt (BREYER-PFAFF et al. 1984).
Bei dem ganzen Analyseverfahren wird Oxaprotilin als interner Standard mitgeführt. Die Methode erlaubt den Nachweis von Maprotilin ab einer Konzentration von 20 ng/ml Plasma. Der Interassay-Variationskoeffizient beträgt 8 %.

Vorgehen:

Zu 1 ml Plasma setzt man 400 mg Oxaprotilin, 250 mg NaCl, 35 ul 10 % Na-desoxycholat und 0.1 ml 0,2 n NaOH hinzu und extrahiert 2mal mit je 1.5 ml Toluol. Aus der Toluolphase werden die Verbindungen in 0,5 ml 0,01 n H_2SO_4 extrahiert. Zum Extrakt gibt man 0,1 ml 0,6 m $KHCO_3$ und 0,9 mg 5-Dimethylamino-naphthalinsulfonsäurechlorid in 0,6 ml Aceton und wärmt 20 min. auf 45°C. Nach Zusatz von 0,75 mg L-Prolin in 0,3 ml Wasser wird nochmals 20 min. erwärmt. Das Aceton wird weitgehend verdampft und die Lösung mit 2 x 1 ml Hexan extrahiert.

Den Verdampfungsrückstand der Hexanphase trägt man auf Folien mit 0,25 mm Kieselgel auf und chromatographiert in Hexan/Toluol/Aceton (21 : 0,7 : 4) zu einer Höhe von 16,5 cm und nach Trocknen in Äthanol/Wasser (15 : 1o) zu einer Höhe von 7,5 cm. Der fluoreszierende Fleck, der die Derivate beider Verbindungen enthält, wird ausgekratzt und mit o,5 ml 1% Diäthylamin in Methanol eluiert. Das Eluat wird in Hexan/Äthanol (8o : 2o) gelöst und in das HPLC-System injiziert.

HPLC-Säule 0,45 x 3o cm, Adsorbens Kieselgel, 7 µ Durchmesser, Eluens Hexan/Äthanol (95 : 5), Flussgeschwindigkeit 1,8 ml/min., Detektion durch Fluoreszenz bei 365 nm Anregung und 42o nm Emission.

Die Auswertung erfolgte durch Peakhöhen-Vergleich zwischen Maprotilin und internem Standard und Ablesung an einer Eichkurve.

Auswahl der Patienten:

Wir beschränkten uns auf die Anwendung der von FEIGHNER et al. (1972) angegebenen Kriterien für eine primär affektive Störung als Einschlusskriterien. Ausserdem musste der Patient in der Beurteilung des Schweregrades nach der Hamilton-Depressions-Skala (17 Items) mindestens den Punktwert von 15 erreichen. Ausgeschlossen wurden ferner Patienten mit schwerer Suizidalität.

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Gang der Untersuchungen:

Die Patienten blieben 3-7 Tage ohne Psychopharmaka mit Ausnahme von

Diazepam und Nitrazepam, die als Nachtmedikation verabreicht werden konnten. Die Patienten, die sich innerhalb dieser Woche bereits so weit gebessert hatten, dass sie den Eingangskriterien nicht mehr genügten, schieden aus. Während der Woche wurden drei 24-Stunden-Urine gesammelt, die Urinmenge gemessen und jeweils eine Probe von 20-50 ml des Urins eingefroren. Die Einhaltung einer Diät wurde nicht gefordert. Am Tag vor Beginn der medikamentösen Behandlung erfolgte ein Interview durch den behandelnden Arzt und durch einen unabhängigen Beurteiler. Das Ergebnis des Interviews wurde in der Hamilton-Skala für Depressionen festgelegt, außerdem erfolgte eine globale Beurteilung. Die Hamilton-Skala (HAMILTON 1960) ist eine Schätzskala für den Schweregrad von depressiven Syndromen, sie umfasst die Items

1. depressive Stimmung,
2. Schuldgefühle
3. Suizid
4. Einschlafstörungen
5. Durchschlafstörungen
6. Schlafstörungen am Morgen
7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten
8. depressive Hemmung
9. Erregung
10. Angst psychisch
11. Angst somatisch, körperliche Begleiterscheinungen der Angst
12. körperliche Symptome gastroentestinal
13. körperliche Symptome allgemein
14. Genitalsymptome
15. Hypochondrie

16. Gewichtsverlust

17. Krankheitseinsicht).

Ausgewertet werden in psychopharmakologischen Experimenten meist die genannten Items 1 bis 17. Die weiteren Items Tagesschwankungen, Depersonalisation, Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome werden bei der Auswertung bezüglich des Schweregrades des depressiven Syndroms meist nicht mehr verwendet, da sie entweder schwer zu gewichten sind oder für das depressive Syndrom nicht so charakteristisch sind. Die genannten Items 1 bis 17 werden in dieser Skala von 0 (= nicht vorhanden bzw. normal) bis max. 4 gewichtet, wobei die Skala für die Gewichtung Anhaltspunkte anhand von Beispielen gibt.

Die Behandlung erfolgte mit Maprotilin (Ludiomil R Filmtabletten 25 mg um 8 Uhr und 12 Uhr und um 17 Uhr 75 mg für 28 Tage).
Als Zusatzmedikation kam Diazepam, Nitrazepam oder Flurazepam in Frage.

Für die Plasmaspiegelbestimmung wurden am 14., 21. und 28 Tag morgens nüchtern vor Einnahme der Medikamente jeweils 10 ml Blut in heparinisierte Entnahmeröhrchen abgenommen. Das Blut wurde im Labor bei 2000 Upm zentrifugiert und das Plasma bis zu 6 Monate bei minus 20°C eingefroren.
Der klinische Befund wurde wie am Tag 0, am Tag 14 und 28 durch ein Interview erneut festgelegt.

Dropout-Patienten:
Bei 8 Patienten konnten die Untersuchungen nicht beendet werden.
5 Patienten waren mit der stationären Behandlung während der Studie nicht einverstanden und sind entlassen worden. Bei 2 Patienten mussten während der Behandlung zusätzlich andere Antidepressiva gegeben werden. Bei einer Patientin waren die Urin-Sammlungen unvollständig.

ERGEBNISSE:

Auswertung der klinischen Ergebnisse

Die Symptome der Patienten wurden nach der Hamilton-Skala ausgewertet (siehe Methodik) wobei die Einzelscores für die Items 1 bis 17 aufsummiert wurden.

In der Gesamtkurve für den Therapieverlauf (Abb. 1) konnte zwischen Tag 0 und Tag 28 ein signifikanter Abfall der Hamilton-Punktwerte festgestellt werden und zwar für beide 2-Wochen-Perioden. Die mittlere Besserung innerhalb der 4 Wochen lag bei 64 $\pm$ 14 %. Bei 6 Patienten (30 %) wurde ein Endscore von weniger als 6 Punkten erreicht. Die prozentuale Besserung liegt deutlich höher, als der für eine Placebobehandlung zu erwartende Wert (30-40 % Besserung) und bestätigt frühere Arbeiten über die antidepressive Wirksamkeit von Maprotilin (KIELHOLZ 1972).

Die im Mittel am meisten gebesserten Einzel-Items auf der Hamilton-Skala sind Suizidalität (3), Arbeit und Beschäftigung (7), Angst (10) und Gewichtsverlust (16) (Abb. 2).

Die Abbildung 3 zeigt die Veränderung der Mittelwerte von Syndrom-Scores zwischen Tag 0 und Tag 28. Am deutlichsten ist die Besserung bei dem von uns definierten Hemmungssyndrom, das aus den Items 7, 8 und 13 besteht. Diese Items umfassen "Arbeit und sonstige Tätigkeiten", die "depressive Hemmung" und die "körperlichen Symptome" - allgemeine -. Unter die körperlichen Symptome (Item 13) fallen als Beispiel: Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf , Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Verlust der Tatkraft und Erschöpfbarkeit. Wir hielten es deshalb für gerechtfertigt, auch dieses Item dem Hemmungssyndrom zuzuordnen. Die Abbildung 3 zeigt darüberhinaus die Entwick-

lung der Syndrome depressiver Hemmung, depressiver Agitiertheit, Angst und somatische Beschwerden, wie sie in Untersuchungen aus dem englischen Sprachraum definiert sind. Die Übertragung dieser aus englischen Faktorenanalysen gewonnenen Syndrome in den deutschen Sprachraum erscheint jedoch problematisch. Sie entstammen einer Faktorenanalyse an 59 männlichen Patienten (HAMILTON 1960). Weitere Faktorenanalysen mit davon abweichenden Faktorenzahlen und Unterschieden in den Faktorenstrukturen bei männlichen gegenüber weiblichen Patienten (HAMILTON 1967) lassen auch bei der Hamilton-Skala die allgemein bekannte Labilität faktorenanalytischer Ergebnisse erkennen.

Ergebnisse der MHPG-Bestimmung

In die Auswertung einbezogen wurden die Urinproben von den 16 Patienten, bei denen die 24-Stunden-Kreatininausscheidung über 800 mg lag (s. GAERTNER et al. 1982).

Die durchschnittliche MHPG-Ausscheidung (Mittelwert aus 2-3 24-Stunden-Urinen) beträgt bei diesen 16 Patienten 1350 µg pro 24 Stunden ($s_{\bar{x}}$ = 623).

Die Rohdaten (Patientennummer, Alter, Geschlecht, Gewicht, Blutdruck, ICD-Diagnose (ICD 1980), Zusatzmedikation, MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung, Hamilton-Score am Tag 0, 14 und 28 und die Plasmakonzentration von Maprotilin am Tag 14, 21 und 28)sind in Tabelle 1 aufgelistet. Patienten mit niedriger MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung haben einen

durchschnittlichen Hamilton-Wert von 23,6. Patienten mit hoher MHPG-Ausscheidung von 21,9. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (s. Abb. 4).

Um zu überprüfen, ob zwischen der MHPG -Ausscheidung vor der Behandlung und der Besserung eine Beziehung besteht, wird zuerst der Rangkorrelationskoeffizient (siehe Methodik) zwischen MHPG-Ausscheidung und prozentualer Besserung von Tag 0 bis Tag 28 berechnet (s. Abb. 5). Er beträgt $r = -0{,}38$ ($0{,}1 > p > 0{,}05$).

Nimmt man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % in Kauf, so kann bei diesem Ergebnis die 0-Hypothese nicht verworfen werden. Das heißt, eine korrelative Beziehung ist nicht zu sichern.

Teilt man anhand der prozentualen Besserung die Gruppe in weniger oder mehr gebesserte (Medianteilung), so unterscheiden sie sich bezüglich der MHPG-Werte vor der Behandlung in der erwarteten Richtung ($t = 1{,}73$, $df = 14$, $p < 0{,}05$ bei einseitiger Testung). Das heißt, die weniger gebesserten Patienten haben vor der Behandlung eine höhere MHPG-Ausscheidung, die mehr gebesserten Patienten eine niedrigere MHPG-Ausscheidung. Das gleiche gilt, wenn man die MHPG-Werte der Responder, definiert durch einen Hamilton-Wert von ≤ 6, am 28. Tag der Behandlung mit den MHPG-Werten der Nonresponder (Hamiltonwert am 28. Tag der Behandlung > 6) vergleicht.

Die Berechnung weiterer Rangkorrelationen ergibt, dass die MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung mit dem Hamilton-Wert am 28. Tag mit 0,31 (Abb.7) und mit dem Differenz-Score (Punktwert am Tag 0 Minus-punktwert am Tag 28) mit -0,30 korreliert. Beide Korrelationen sind nicht signifikant.

Schliesst man nur Urinproben in die Auswertung ein, bei denen die 24-Stunden-Kreatininausscheidung über 1000 mg liegt (es verbleiben dann lediglich 11 Patienten), so ergibt sich eine Rangkorrelation von r = 0,31 für die Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung und prozentualer Besserung. Auch diese Beziehung ist nicht signifikant.

Bezieht man die MHPG-Ausscheidung auf die Kreatinin-Ausscheidung und bildet den Quotienten µgMHPG/mgKreatinin, so kann man auch die vermutlich unvollständigen 24-Stunden-Urine in die Auswertung mit einbeziehen. Es ergibt sich dabei jedoch keine signifikante Beziehung zwischen diesem Quotienten der prozentualen Besserung oder dem Hamilton-Endscore (Abb. 6 und 8).

Die Maprotilin-Konzentration im Plasma und ihre Beziehung zum Therapieerfolg

Von 19 Patienten lagen zu allen drei Messzeitpunkten Plasmaspiegelwerte vor. Bei 12 Patienten blieben die Pharmakon-Spiegel während der letzten 2 Wochen der Behandlung praktisch konstant, während sie bei 7 Patienten um mehr als 25 % anstiegen und bei einem abfielen.

Zwischen den Plasmaspiegeln zu den verschiedenen Zeitpunkten und den klinischen Ergebnissen, ausgedrückt als erreichter Hamilton-Score oder als Prozent Besserung, ließ sich keinerlei korrelative Beziehung aufzeigen. Die Abbildungen 10, 11, 12 und 13 zeigen graphisch die Beziehungen zwischen Plasmamaprotilinkonzentrationen und Hamilton-Score am Tag 28 bzw. der prozentualen Besserung im Hamilton-Score in 28 Tagen. Berücksichtigt wird jeweils die Plasmamaprotilinkonzentration in ng/ml am Tag 28 (Abb. 10 und 11) und der Durchschnitt von Tag 14-21 und 28 (Abb. 12 und 13).

Die graphische Auftragung der Scores nach 28 Tagen gegen die durchschnittliche Maprotilin-Konzentration (Abb. 12) lässt eine kurvenlineare Beziehung vermuten mit einem optimalen Therapieergebnis bei 75 - 175 ng/ml. Bei Benutzung des U-Testes von Wilcoxon stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Scores der 15 Patienten mit Spiegeln innerhalb dieses Bereichs und den 5 mit Spiegeln ausserhalb heraus ($p < 0,05$, einseitiger Test).

Die durch die Plasmaspiegel definierten Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich der prozentualen Besserung (Abb. 11 und 13). Der psychopathologische Befund an Tag 14 sowie die Besserung während der ersten 2 Wochen zeigten keine Beziehung zu der an Tag 14 gemessenen Maprotilin-Konzentration.

Trägt man die Plasmamaprotilinkonzentration am Tag 28 gegen die Werte der Items 7, 8 und 13 (Hemmungssyndrom) am Tag 28 auf, so ergibt sich eine deutliche kurvenlineare Beziehung (Abb. 14).
Die statistische Prüfung ergab, dass der Score bei den 11 Patienten mit Maprotilin-Spiegeln zwischen 75 und 175 ng/ml an Tag 28 im Mittel 0,5 ($s_x = 0,7$) betrug, bei den 9 mit niedrigeren oder höheren Spiegeln dagegen 2,3 ($s_x = 1,3$, $t = 4,1$, $p < 0,001$).

D I S K U S S I O N

Die klinischen Ergebnisse (Abb. 1-3) bestätigen frühere Arbeiten über die antidepressive Wirksamkeit von Maprotilin (vergleiche: KIELHOLZ 1972). Ausserdem sind sie in Übereinstimmung mit der Ansicht von KUHN (1964), der als die wesentliche Indikation der damals verwendeten Antidepressiva die vital-depressive Verstimmung ansah, d.h. ein Syndrom, daß sich durch Müdigkeit, physisch und psychisch empfundene Schwere, Enge und Bedrückung, durch Langsamkeit, Erschwerung und Hemmung von Denken und Handeln sowie durch den Verlust der Fähigkeit, sich zu freuen und die Interessen festzuhalten, auszeichnet. Man findet in der Studie, dass sich die Items 7, 8 und 13 aus der Hamilton-Skala (Abb.3), die sich am eindeutigsten auf Antriebsphänomene beziehen, die deutlichste Verminderung (72 %) zeigen, was etwas mehr ist als der 64 %ige Abfall auf alle 17 Items bezogen.Depressive Hemmung durch diese 3 Items zu charakterisieren, ist willkürlich, erscheint aber im Hinblick auf die Tatsache gerechtfertigt, dass bisher für den deutschen Sprachraum keine faktorenanalytisch gesicherten Syndrome festgestellt wurden. Die MHPG-Ausscheidung bei den Urinproben, die man als vollständig beurteilen konnte, war im Mittel 1,35 mg/24 Std. Da beinahe alle Patienten Frauen sind und Depressionen vom unipolaren Typ zeigten, ist dieser Wert in guter Übereinstimmung mit früher veröffentlichten Daten (Literaturüberblick bei GAERTNER et al. 1980).

Die Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung und klinischem Verlauf (d.h. das bessere Ansprechen der Patienten mit niedriger MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung) kann nur als Trend gewertet und muss durch weitere Studien gesichert werden. Die gefundenen Zusammenhänge sind in Übereinstimmung mit der Ausgangshypothese und mit den Ergebnissen von SCHATZBERG et al. 1981, die während der ersten zwei Wochen ihrer Maprotilin-Behandlung einen signifikant besseren Effekt bei den Patienten fanden, die zur Gruppe der niedrigen MHPG-Ausscheider gehörten.

Man muss sich darüber im klaren sein, dass in den Verhaltenswissenschaften hohe Korrelationskoeffizienten nicht erwartet werden können. Der Verlauf depressiver Erkrankungen wie auch anderer Erkrankungen wird durch eine Vielzahl von intervenierenden Variablen beeinflusst, die nicht alle in einer solchen Studie kontrolliert werden können. Unter den Faktoren, die einen Einfluss auf den klinischen Verlauf haben, werden die Compliance des Patienten und interindividuelle Variationen der Pharmakokinetik eine wichtige Rolle spielen. Diese wurden durch Plasmaspiegelkontrollen erfasst. Wie man auf Tabelle 1 sieht, ist die mittlere Plasmakonzentration bei unserer Patientengruppe in guter Übereinstimmung mit Blut- und Plasmakonzentrationen, die die Mehrheit früherer Untersucher festgestellt hat. Dies gilt besonders, wenn man die Voruntersuchungen in Betracht zieht, die die zuverlässige Methode von RIESS (1974) verwenden.
Was die Beziehung zwischen Plasmaspiegel und klinischem Erfolg angeht, ist die Literatur nicht einheitlich. Zwei Studien fanden eine solche Beziehung bei endogenen Depressiven (MONTGOMERY et al. 1980 und FENSBO 1976). Von HUSSER et al. (1978) wurde bei geriatrischen Patienten und von FISCHBACH (1979) bei nicht weiter charakterisierten

Patienten gefunden, dass bei höheren Plasmaspiegeln der therapeutische Effekt größer ist. Hinweise für eine optimale Wirkung bei mittleren Plasmaspiegeln ergeben sich aus der Studie von ANGST und ROTHWEILER (1974). Eine solche Beziehung haben auch LUSCOMBE et al. (1980) angenommen, die Studie umfasste nur 12-20 Patienten, ein Nachteil, der auch für die jetzt vorgelegte Studie gilt.

Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob sich der relativ niedrige optimale Bereich für die Plasmaspiegel (75-175 ng/ml) für Maprotilin, den wir bezüglich des Gesamt-Hamiltonscores ermittelten, wird sichern lassen. Unser Ergebnis wird noch dadurch relativiert, dass die Hamiltonscores für Patienten, die sich später innerhalb des hier genannten therapeutischen Fensters befanden, vor Beginn der Behandlung etwas niedriger lagen, als die der Patienten, die sich später ausserhalb des therapeutischen Fensters befanden. Der Unterschied war zu Beginn der Studie zwar nicht signifikant, wirkt aber als Trend gegen die Hypothese. Optimale Effekte in diesem Konzentrationsbereich (75-175 ng/ml) zeigen sich deutlicher, wenn als Zielsymptom die depressive Hemmung (Abb. 14) betrachtet wird. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von ANGST und ROTHWEILER überein, die die Korrelation zwischen Maprotilin-Blutspiegel und Besserung mehrerer Syndrome aus dem AMDP-System (ANGST et al. 1969) untersuchten und eine statistisch signifikante Beziehung nur für das Syndrom "depressive Gehemmtheit" fanden. Um eine positive Beziehung zwischen Plasmaspiegel und Wirkung zu sehen, mussten bei ANGST und ROTHWEILER die 2 Patienten mit dem höchsten Plasmaspiegel ausgeschlossen werden, ein Ergebnis, das wie das hier vorgelegte für eine kurvenlineare Beziehung spricht im Sinne eines therapeutischen Fensters. Ähnliche

Ergebnisse brachten ja auch eine Reihe von Studien mit Nortriptylin und einige mit Amitriptylin (vgl. RISCH et al., 1979, MONTGOMERY, 1980, MOLNAR und GUPTA, 1980, BREYER-PFAFF et al., 1982). Die gleichzeitige Betrachtung der MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung und der Plasmaspiegel brachte keine weitere Aufklärung der Beziehungen, was allerdings auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen sein dürfte. Die Wirkstoffkonzentration im Plasma und biochemische Parameter wie die MHPG-Ausscheidung im Urin haben offensichtlich eine Beziehung zum klinischen Verlauf der Maprotilin-behandelten depressiven Patienten, der mit den Hypothesen, die aus anderen Antidepressiva-Studien abgeleitet wurden, in Einklang stehen. Die Einflussgrösse müsste durch Untersuchungen an grösseren Patientengruppen noch näher bestimmt werden.

ZUSAMMENFASSUNG:

Die Hypothesen der biologisch orientierten Depressionsforschung legen nahe, daß

a) Ein Zusammenhang zwischen Stoffwechseländerungen der biogenen Amine und der depressiven Erkrankung besteht.
b) Die Depression mit einem relativen Katecholaminmangel einhergeht und,
c) daß durch Messung der MHPG-Ausscheidung Informationen über den Noradrenalinstoffwechsel im Gehirn gewonnen werden.

In der medikamentösen Depressionstherapie wird versucht, vermutete Störungen der Funktion der Neurotransmitter mit tri- und tetracyclischen Antidepressiva zu beeinflussen, teilweise mit guten Erfolgen.

In dieser Arbeit wurde die Hypothese überprüft, ob Patienten mit niedrigerer MHPG-Ausscheidung besser auf Maprotilin, das relativ spezifisch auf die Noradrenalin-Rückaufnahme wirkt, ansprechen, und ob eine Beziehung zwischen der Plasmakonzentration des Maprotilins und dem therapeutischen Effekt besteht.

Für die MHPG-Untersuchungen wurde die von DEKIRMENJIAN und MAAS (1970) angegebene Methode modifiziert von GAERTNER et al. (1980) angewandt.

Die Bestimmung des Maprotilin-Plasmaspiegels erfolgte durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) (Breyer-Pfaff et al. 1984).

Einschlußkriterien für die Auswahl von Patienten waren die von FEIGHNER et al. (1972) angegebenen Kriterien für eine primär affektive Störung.

Zur Beurteilung der Depressivität wurde die Hamilton-Skala benutzt.

Zur Auswertung für die MHPG-Bestimmung kamen Urinproben, bei denen die 24-Stunden-Kreatininausscheidung über 800 mg lag (GAERTNER et al. 1982).

Patienten, die gut auf die 4-wöchige-Behandlung mit Maprotilin ansprachen, hatten vor der Behandlung eine niedrigere MHPG-Ausscheidung als die Patienten, die schlechter auf die Behandlung ansprachen. Dieser Befund ist im Sinn der Ausgangshypothese.

Eine signifikante korrelative Beziehung der MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung und der Besserung war (wohl aufgrund der zu geringen Probandenzahl) nicht zu sichern.

Zwischen den Plasmaspiegeln zu verschiedenen Zeitpunkten und den klinischen Ergebnissen, ausgedrückt im Hamilton-Punkt-Score bzw. als prozentuelle Besserung, ließ sich keine korrelative Beziehung (Rangkorrelation) aufzeigen.

Die graphische Auftragung des Scores nach 28 Tagen gegen die durchschnittliche Maprotilin-Plasma-Konzentration ließ eine kurvenlineare Beziehung vermuten mit einem optimalen Therapieergebnis bei 75-175 mg/ml, insbesondere was die Beeinflussung der depressiven Gehemmtheit anging.

Zwischen Tag 0 und Tag 28 konnten wir für die Gesamtgruppe der Patienten eine signifikante Besserung der klinischen Befunde gemessen an der Hamilton-Depressions-Skala beobachten.

Literaturverzeichnis

Angst, J., R. Battelgei, D. Bente, P. Berner, W. Broesen, F. Cornu, P. Dick, M. P. Engelmeier, H. Heimann, K. Heinrich, H. Helmchen, H. Hippius, W. Pöldinger, P. Schmidlin, W. Schmitt, P. Weis: Das Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). Arzneim. Forsch. (Drug res.) 19, 399 (1969).

Angst, J., R. Rothweiler: Blood levels and clinical effects of maprotiline (Ludiomil^{R}). A preliminary study. In: Symposia Medica Hoechst 8 "Classification and Prediction of Outcome of Depression". Schattauer Verlag Stuttgart-New York, 237-244 (1974)

Beckmann, H., F. K. Goodwin: Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients: clinical response to imipramine or amitriptyline.
Arch. gen. Psychiat. 32, 17-21 (1975)

Bortz, J. (Hrsg.): Lehrbuch der Statistik. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1977)

Breyer-Pfaff, U., H. J. Gaertner, F. Kreuter, G. Scharek, M. Brinkschulte, R. Wiatr: Antidepressive effect and pharmakokinetics of amitriptyline with consideration of unbound drug and 10-hydroxy nortriptyline plasma levels.
Psychopharmacology 76, 240-244 (1982)

Breyer-Pfaff, U., R. Wiatr, K. Nill: Measurement of Maprotiline and Oxaprotiline in Plasma by High-performance Liquid chromatography of fluorescent derivatives.
J. Chromatogr. 309, 107-114 (1984)

Carlsson, A., H. Corrodi, K. Fuxe: Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamine stores caused by 4-alpha-dimethyl-meta-tyramine.
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 367-373 (1969)

Cobbin, D.M., B. Requin-Blow, L.R. Williams, W.O.Williams: "Urinary MHPG levels and tricyclic antidepressant drug selection".
Arch.gen.Psychiat. 36, 1111-1115 (1979)

Coppen, A., V.A.Rama Rao, C.R.J. Ruthven, B.L. Goodwin, J. Sandler: Urinary 4-Hydroxy-3-methoxyphenylglycol is not a Predictor for clinical response to amitriptyline in depressive illness.
Psychopharmakology 64, 95-97 (1979)

Dekirmenjian, H., J.W.Maas: An improved procedure of 2-Methoxy-4-hydroxy-phenylethylene glycol determination by gas-liquid-chromatography.
Analyt.Biochem. 35, 113-122 (1970)

Ebert, M., R.M. Post, F.K. Goodwin: Effect of physical activity on urinary MHPG excretion in depressed patients.
Lancet 2, 766 (1972)

Feighner, J.P., E.Robbins, S.B. Guze, R.A. Woodruff jr., G.Winokur, R. Murray: Diagnostic criteria for use in psychiatric research.
Arch. gen. Psychiat. 26, 57-63 (1972)

Fensbo, C.: A clinical trial of nortriptyline and maprotiline with cardiovascular monitoring and serum level estimations.
In: A. Jukes: Depression The biochemical and physilogical role of Ludiomil^{R}.
Ciba 181-190 (1976)

Fischbach, R.: Maprotiline in adult depressed patients. A study of the relations between clinical efficacy and serum concentrations after repeated intravenous and peroral administration.
Arzneim-Forsch. 29, 352-355 (1979)

Freis, E.D.: Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of Reserpine.
New Engl. J. Med. 251, 1006-1008 (1954)

Gaertner, H.J., F. Kreuter, G. Scharek, G. Wiatr and U.Breyer-Pfaff: Do Urinary MHPG and plasma drug levels correlate with response to amitriptyline therapy?
Psychopharmacology 76, 236-239 (1982)

Gaertner, H. J., G. Wiatr, H. J. Kuss: 4-Methoxy-3-hydroxy-phenylglycol as an internal standard for the determination of 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol in urine: Results obtained in depressed patients and healthy controls.
J. clin. Chem. clin. Biochem. Vol. 18, 579-585 (1980)

Glassman, A. H., J. M. Perel, M. Shostak, S. J. Kantor, J. L. Fleiss: Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness.
Arch. Gen. Psychiat. 34, 197-204 (1977)

Goode, D. J., H. Dekirmenjian, H. Y. Meltzer, J. W. Maas: Relation of exercise to MHPG excretion in normal subjects.
Arch. gen. Psychiat. 29, 391-396 (1973)

Gram, L. F.: Plasma level monitoring of tricyclic antidepressant therapy.
Clin. Pharmacokin. 2, 237-251 (1977)

Hamilton, M.: A rating-scale for depression. J. neurol. neurosurc. psychiat. 1960, 23, 56-62

Hamilton, M.: Development of a rating-scale for primery depressive illness. Brit. J. soc. clin. psychol. 1967, 6, 278-296

Hollister, L. E., K. L. Davis, P. A. Berger: Subtypes of depression. Based on excretion of MHPG and response to nortriptyline.
Arch. gen. Psychiat. 37, 1107-1110 (1980)

Husser, J., C. Hesse, U. Becker: Blutspiegelkontrollen bei Depressionen. Ärzt. Praxis 30, 2480 (1978)

ICD (= International Classification of Diseases) 9. Revision: R. Degkwitz, H. Helmchen, G. Kockott, W. Mombour (Hrsg.) Diagnosenschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten. 5. Auflage, korrigiert nach der 9. Revision der ICD. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1980

Kielholz, P. (Hrsg.): Depressive Zustände: Erkennung, Bewertung, Behandlung. Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1972

Kragh-Sörensen, P., C.E.Hansen, M. Åsberg: Plasma levels of nortriptyline in the treatment of endogenous depression.
Acta psychiat. scand. 49, 444-456 (1973)

Kragh-Sörensen, P., C.E. Hansen, P.C. Baastrup, E.F. Hvidberg: Selfinhibiting action of nortriptylin's antidepressive effect at high plasma levels. A randomized, double-blind study controlled by plasma concentrations in patients with endogenous depression.
Psychopharmacol. 45, 305-312 (1976)

Kuhn, R.: Fünf Jahre medikamentöser Behandlung depressiver Zustände mit Iminodibenzylderivaten.
Schweiz. Med. Wschr. 94, 690-701 (1964)

Luscombe, D.K., G.N. Mathur, J. Wright: Plasma concentrations of maprotiline, in depressive patients following an incremental dosage regime.
Brit. J. Clin. Pract. Suppl.7, 36-41 (1980)

Maas, J.W., H. Dekirmenjian, J.A. Fawcett: MHPG excretion by patients with affective disorders.
Int. Pharmacopsychiat. 9, 14-26 (1974)

Maas, J.W., J.A. Fawcett, H. Dekirmenjian: Catecholamine metabolism in depressive illnes and drug response.
Arch. gen. Psychiat. 26, 252-262 (1972)

Maas, J.W., S.E. Hattox, N.M. Greene and D.H. Laudis: MHPG production by human brain in vivo.
Science 205, 1025-1027 (1979)

Modai, J., A. Apter, M. Colomb, H. Wijsenbeek: Response to amitriptyline and urinary MHPG in bipolar depressive patients.
Neuropsychobiology 5, 181-184 (1979)

Møller-Nielsen, J.: Tricyclic Antidepressants: General Pharmacology. In: F. Hoffmeister, G. Stille (Eds.) Handbook of Experimentical Pharmakology 55/I.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1980

Molnar, G., R.N. Gupta: Plasma levels and tricyclic antidepressant therapy: Part 2. Pharmacokinetic, clinical and toxicologic aspects.
Biopharm. Drug Dispos. 1, 283-305 (1980)

Montgomery, S.A., R. McAuley, D.B. Montgomery, S. Dawling, R. Braithwaite: Pharmacokinetics and efficacy of maprotiline and amitriptyline in endogenous depression. A double blind controlled trial.
Clin. Ther. 3, 292-310 (1980)

van Praag, H.M., J. Kopf, L.C.W. Dols, T. Schut: A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-Hydroxytryptophan as antidepressant.
Psychopharmacologia (Berl.) 25, 14-21 (1972)

van Praag, H.M.: Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment, and prevention of depressive disorders.
Biol. Psychiat. 12, 101-131 (1977)

Riess, W.: The double radio-isotope derivate technique for the assay of drugs in biological material. Part I: The determination of maprotiline.
Analyt. Chim. Acta 68, 363-376 (1974)

Risch, S.C., L.Y. Huey, D.S. Janowsky: Plasma levels of tricyclic antidepressants and clinical efficacy: Review of the literatur.
J. Clin. Psychiat. 40, 4-16 and 58-59 (1979)

Robinson, D.S., Th.B. Cooper, C.L. Ravarsi, I.O. Ives, A. Nies, D. Bartlett and K.R. Lamborn: Plasma tricyclic drug levels in amitriptyline-treated depressed patient.
Psychopharmakology 63, 223-231 (1979)

Schatzberg, A.F., A.H. Rosenbaum, P.J. Orsulak, W.A. Rohnde, T. Maruta, E.R. Kruger, J.O. Cole, J.J. Schildkraut: Toward a biochemical classification of depressive disorders. III: Pretreatment urinary MHPG levels as predictor of response to treatment with Maprotiline.
Psychopharmacology 75, 34-38 (1981)

Schildkraut, J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence.
Amer. J. Psychiat. 122, 509-522 (1965)

Schildkraut, J.J.: Biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to pharmacotherapy: preliminary findings from studies of norepinephrine metabolism.
Pharmakopsychiat. 7, 98-107 (1974)

Spiker, D.G., E. Edwards, I. Hanin, J.F. Neil, D.J. Kupfer: Urinary MHPG and clinical response to amitriptyline in depressed patients.
Amer. J. Psychiat. 137 (10), 1183-7 (1980)

Tabelle 1 Daten der Patientengruppen (ICD 1980)

Nr.	Alter	Geschlecht	Gewicht kg	RR mm Hg	ICD Nr.	MHPG-Ausscheidung µg/Tag	Zusatzmedikation	Hamilton Scale score Tag 0	Tag 14	Tag 28	Plasma Maprotilin (ng/ml) Tag 0	Tag 14	Tag 28
1	70	f	64	150/90	296.1	2646	Nitrazepam	18	13	8	146	152	187
2	38	f	57	110/75	296.1	1609	Flurazepam Nitrazepam	20	12	7	126	135	157
3	48	f	56.7	110/65	296.1	1303	Dikalium-clorazepat	18	12	12	61	82	65
4	46	m	70	140/105	300.4 296.1	1803	Flurazepam Lorazepam	28	12	7	135	151	211
5	56	m	89	140/90	296.3	2819		26	16	10	22	28	34
6	44	f	60.5	130/90	296.1	1346	Nitrazepam	32	29	10	96	95	133
7	31	f	60.5	120/100	296.1			23	9	2	185	166	141
8	55	f	75	145/80	296.1	1115	Flurazepam Diazepam	26	14	11	93	84	111
9	59	f	68	120/85	296.1	1430	Lorazepam Nitrazepam	15	8	8	127		139
10	56	f	56.7	120/60	296.1	898		27	19	14	197	202	180
11	66	f	76	140/80	296.1	1006	Flunitrazepam Flurazepam Lorazepam	22	19	8	97	119	101
12	69	f	68	140/80	296.1	812	Flurazepam	21	10	7	117	133	195

Tabelle 1 Daten der Patientengruppen (ICD 1980)

Nr.	Alter	Geschlecht	Gewicht kg	RR mm Hg	ICD Nr.	MHPG-Ausscheidung µg/Tag	Zusatzmedikation	Hamilton Scale score Tag 0	Tag 14	Tag 28	Plasma Maprotilin (ng/ml) Tag 0	Tag 14	Tag 28
13	45	f	60.9	130/70	296.1			20	10	10	131	133	195
14	68	f	56	130/90	296.1 300.7	1220	Flurazepam Flunitrazepam	18	12	5	155	158	146
15	74	f	68.5	145/80	296.1	1040	Nitrazepam Flurazepam	16	6	4	75	90	82
16	58	f	42	140/90	296.3		Flurazepam	27	15	11	174	236	225
17	57	f	50	130/80	296.1	776	Lorazepam	30	11	5	41	34	38
18	58	f	71	140/90	296.1	1180		17	15	5	57	97	76
19	39	f	53	110/70	300.4	603	Lorazepam	30	8	5	56	97	152
20	49	f	64	110/80	296.3		Flurazepam Nitrazepam	30	20	12	84	85	70
Mittelwert	54.3							23	14	8	109	118	128
Standardabweich.	11.7							5	5	3	49	52	56

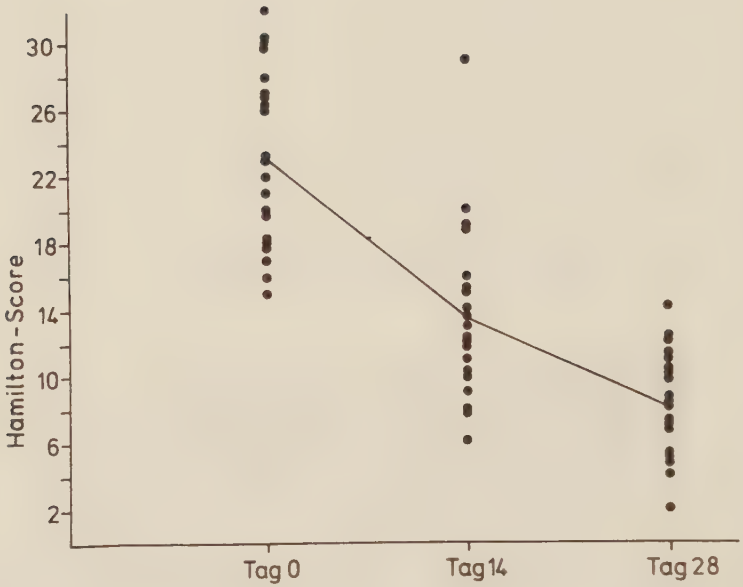

Abbildung 1

Verlauf der Hamilton-Scores (Item 1-17) bei 2o depressiven Patienten während einer 4-wöchigen Behandlung mit 125 mg Maprotilin pro Tag. Der Abfall während der beiden 14-tägigen Intervalle war im T-Test für Paare signifikant ($p < 0{,}001$)

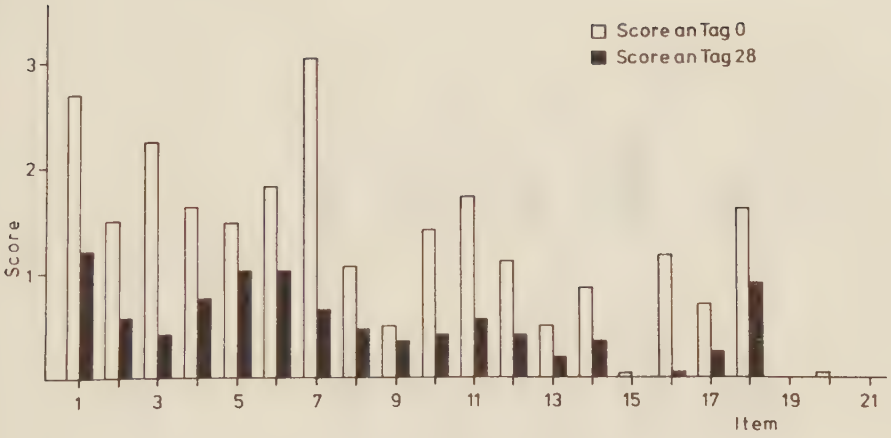

Abbildung 2

Veränderungen der Scores einzelner Items der Hamilton-Skala zwischen Tag 0 und Tag 28

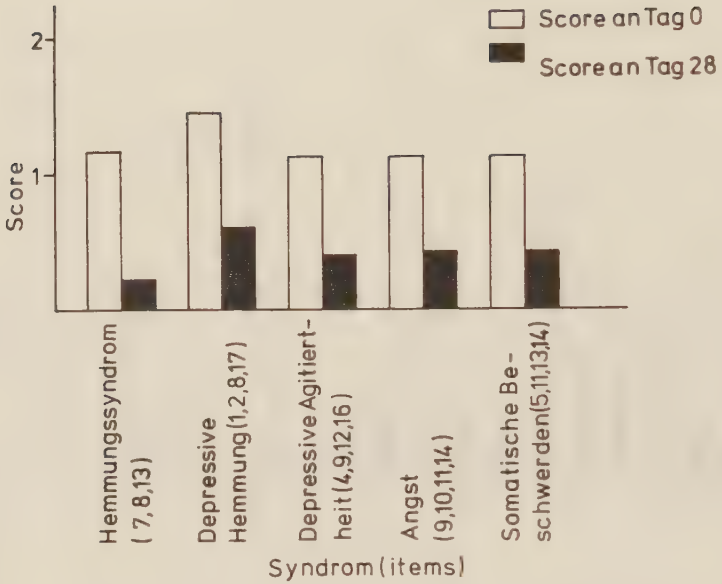

Abbildung 3

Veränderungen der Scores einzelner Syndrome der Hamilton-Skala zwischen Tag 0 und Tag 28. Einzelheiten siehe Text.

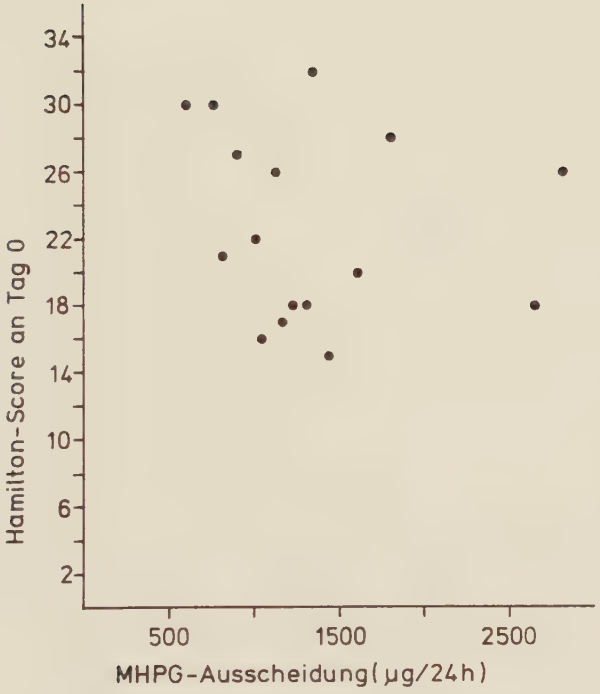

Abbildung 4

Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung (µg/24 Std.) und Hamilton-Score (Item 1-17) am Tag 0 (vor der Behandlung).

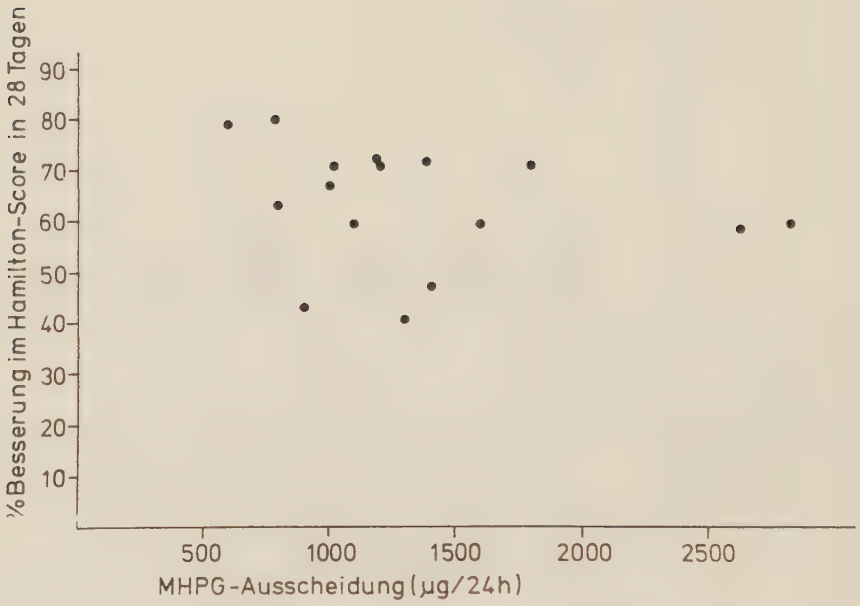

Abbildung 5

Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung (µg/24 Std.) vor der Behandlung zur prozentualen Besserung im Hamilton-Score während der 28-tägigen Behandlung.

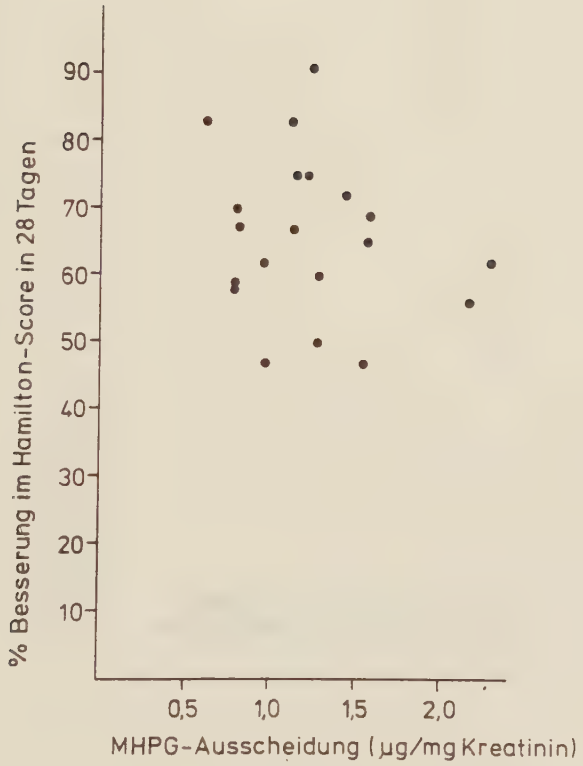

Abbildung 6

Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung vor der Behandlung (µg/mg Kreatinin) und prozentualer Besserung im Hamilton-Score während der 28-tägigen Behandlung.

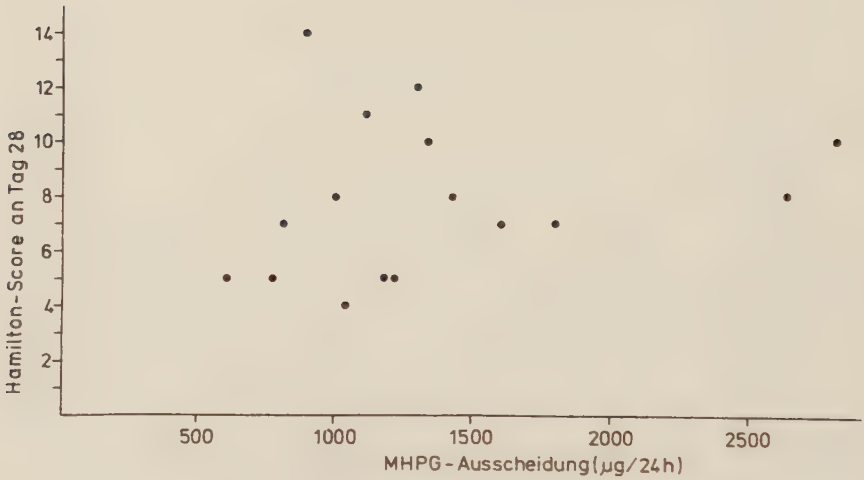

Abbildung 7

Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung (µg/24 Std.) vor der Behandlung und Hamilton-Score am 28. Tag der Behandlung.

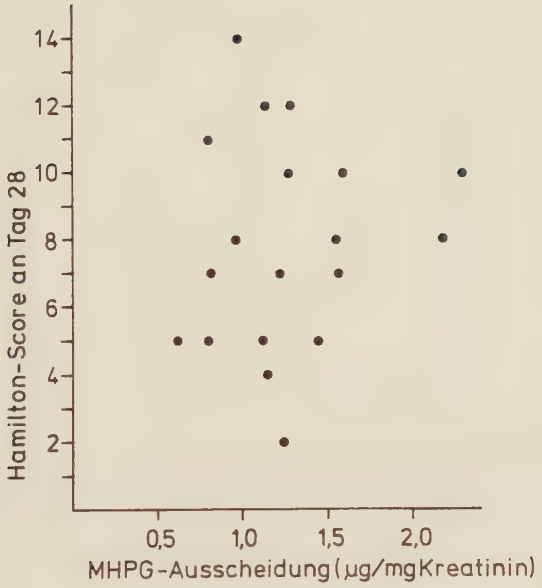

Abbildung 8

Beziehung zwischen MHPG-Ausscheidung (µg/mg Kreatinin) und Hamilton-Score am 28. Tag der Behandlung.

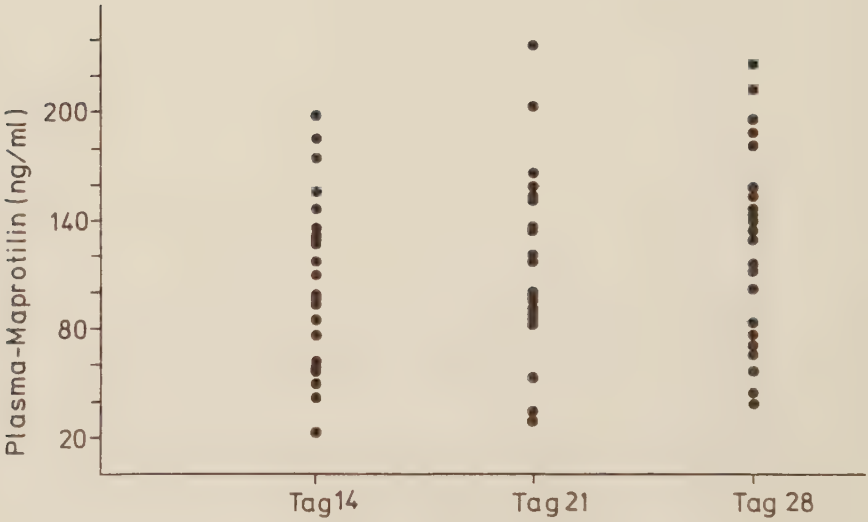

Abbildung 9

Plasmamaprotilinspiegel (mg/dl) nach 14-tägiger, 21-tägiger bzw. 28-tägiger Behandlung mit 125 mg Maprotilin pro Tag.

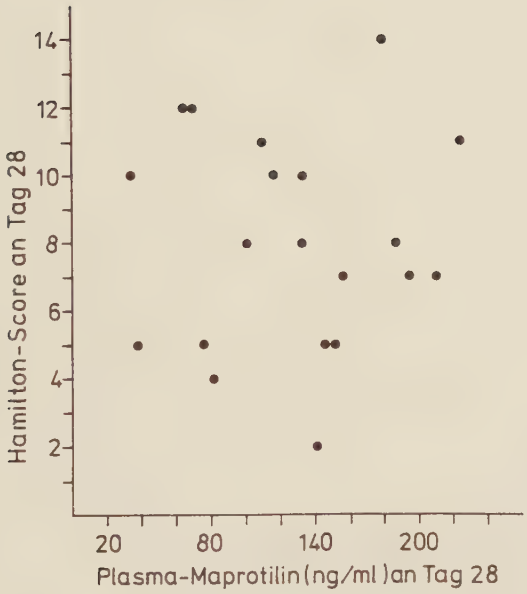

Abbildung 1o

Beziehung zwischen Plasmamaprotilinkonzentration in ng/ml am 28. Tag der Behandlung und Hamiltonscore am 28. Tag der Behandlung.

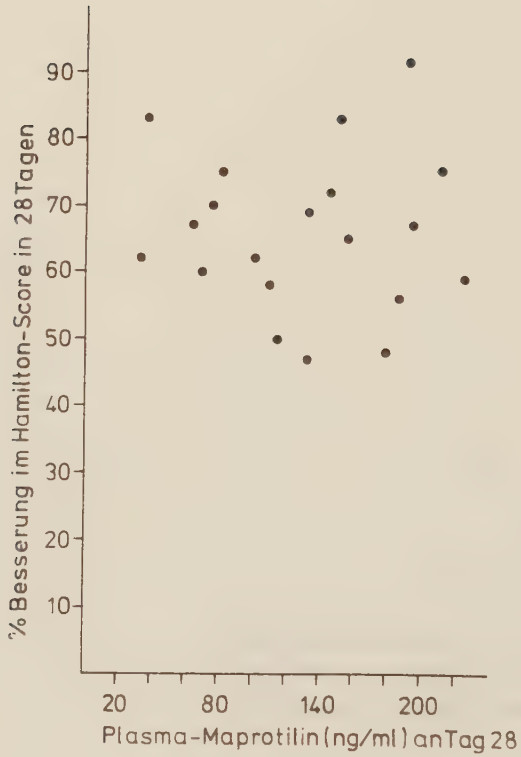

Abbildung 11

Beziehung zwischen Plasmamaprotilinkonzentration in ng/ml am 28. Tag der Behandlung und prozentualer Besserung im Hamiltonscore während 28-tägiger Behandlung.

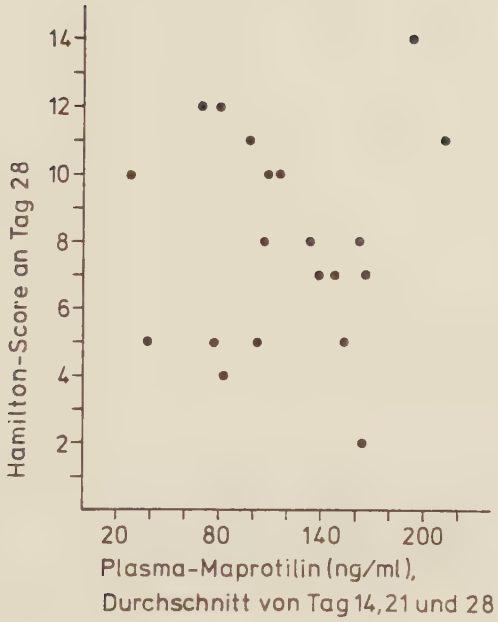

Abbildung 12

Beziehung zwischen Plasmamaprotilinkonzentration in ng/ml (Durchschnitt von Tag 14, 21 und 28) und Hamiltonscore am 28. Tag der Behandlung.

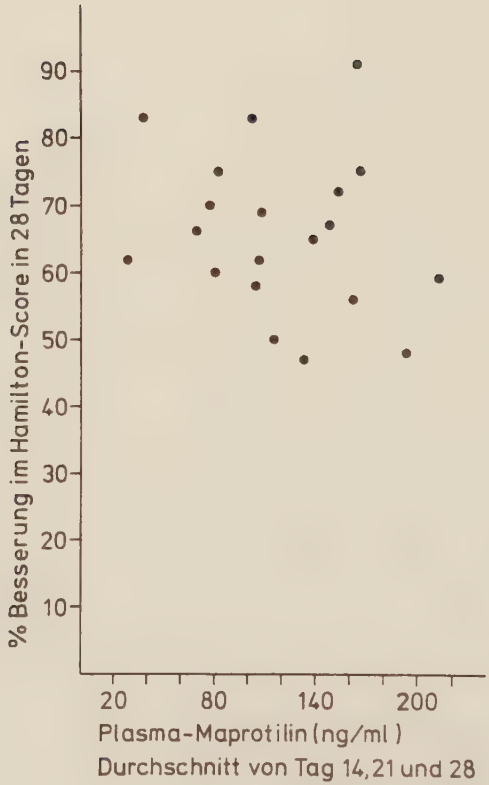

Abbildung 13

Beziehung zwischen Plasmamaprotilinkonzentration in ng/ml (Durchschnitt von Tag 14, 21 und 28) und prozentualer Besserung im Hamiltonscore während der 28-tägigen Behandlung.

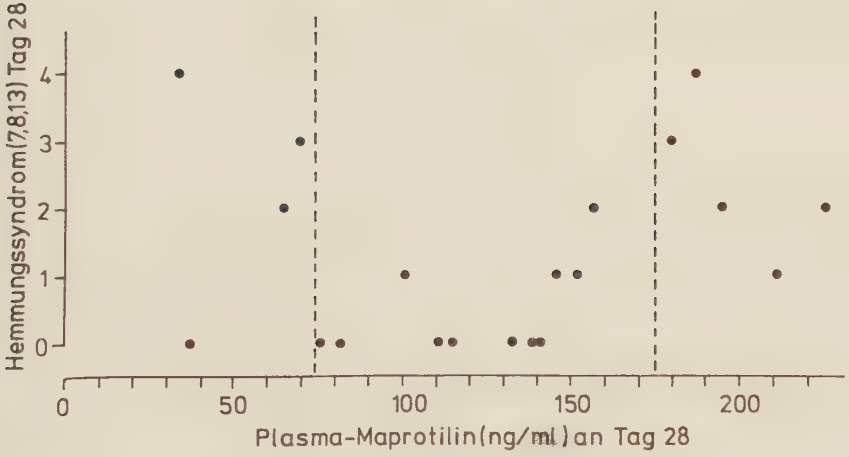

Abbildung 14

Beziehung zwischen Plasmamaprotilinkonzentration in ng/ml am 28. Tag der Behandlung und dem Score des Hemmungssyndroms (Summe der Items 7, 8 und 13 aus der Hamiltonskala) am 28. Tag der Behandlung. Die gestrichelten Linien bezeichnen den optimalen therapeutischen Bereich zwischen 75 und 175 ng/ml

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 2.3.1953 als Sohn des Joannis Golfinopoulos, Geschäftsinhaber der Opel-Vertretung und dessen Ehefrau Soi, geborene Solomou, in Patras/Griechenland geboren.

1959 - 1965	Besuch der Grundschule in Patras
1965 - 1971	Besuch des Gymnasiums in Patras mit Abiturabschluß
1971 - 1977	Aufnahmeprüfung an der Universität in Saloniki/Griechenland und Abschluß an der Medizinischen Fakultät
Juli 1976 - Mai 1977	Praktikum in der Chirurgie, Inneren Medizin, Pädiatrie, Neurologie-Psychiatrie und Gynäkologie im Universitätskrankenhaus Saloniki
Herbst 1977	Staatsexamen mit Approbation
Januar 1978	Aufenthalt in Deutschland
Febr. 1978 - Juli 1978	Besuch des Goethe-Institutes in Stauffen und des Sprachlabors an der Universität Freiburg zwecks Erweiterung meiner Deutschkenntnisse
01.10.1978 - 30.09.1980	Assistenzarzt im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Zwiefalten
Seit 1.1.1979	arbeite ich an meiner Doktorarbeit in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Nervenklinik Tübingen über "Endogene Depression"
1980 - 1981	Teilnehmer an der Pharmakopsychiatrischen Forschung der UNK Tübingen (Akathisie, Studie von Dr. Bartels, Gaertner)
Juli/Aug.1980	EEG-Ausbildung bei Dr. Bartels (UNK Tübingen)
01.10.1980 - 30.09.1981	Assistenzarzt an dem Neurologischen und Hirnverletzten Versorgungskrankenhaus Tübingen
Seit Sept.1980	Psychotherapeutische Weiterbildung auf verhaltenstherapeutischer Basis (nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Verhaltenstherapie)
Seit Okt.1980	Psychotherapeutische Weiterbildung auf individual psychologischer Basis (Alfred Adler Institut-Nord)
Seit Febr.1981	Lehranalyse in München
Seit 01.10.1981	Assistenzarzt an der Psychiatrischen Klinik des Bürgerhospitals der Stadt Stuttgart